

## 非小細胞肺癌手術症例における核小体蛋白 p120の 発現と予後

著者	佐藤 譲治
号	3199
発行年	2000
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/22176">http://hdl.handle.net/10097/22176</a>

氏 名（本籍）	佐 <sup>さ</sup> 藤 <sup>とう</sup> 讓 <sup>じょう</sup> 治 <sup>じ</sup>
学 位 の 種 類	博 士（医 学）
学 位 記 番 号	医 第 3 1 9 9 号
学位授与年月日	平 成 12 年 9 月 13 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 2 項該当
最 終 学 歴	平 成 元 年 3 月 11 日 岩手医科大学医学部卒業
学 位 論 文 題 目	非小細胞肺癌手術症例における核小体蛋白 p120 の発現と予後

（主 査）

論 文 審 査 委 員	教授 貫 和 敏 博	教授 藤 村 重 文
	教授 堀 井	明

# 論文内容要旨

## 【研究目的】

核小体蛋白 p120 は、ヒト癌細胞の多くに強く発現し、その発現は癌細胞の増殖能と相関していることが乳癌細胞、肺癌細胞を使った実験で明らかにされている。しかし、p120 の臨床検体を使った検討は数少ない。特に p120 と予後との関連を検討したものは乳癌があるのみである。P120 が高発現している乳癌症例は予後不良であるとされる。そこで本研究では、非小細胞肺癌手術症例における p120 蛋白の発現と症例背景因子、予後との相関について検討した。

## 【対象症例】

1993 年 9 月より 1996 年 12 月までに、東北大学加齢医学研究所附属病院および関連施設で手術された前治療のない非小細胞肺癌 105 例を対象とした（肺腺癌 74 例、扁平上皮癌 31 例）。105 例は全例完全切除症例で、可能な限り予後を追跡調査し無病期間、生存期間を算定し p120 蛋白が予後因子となりえるかを検討した。

## 【研究方法】

摘出肺癌組織は凍結切片を作製した後、抗 p120 モノクローナル抗体を用いて免疫組織染色を行った。P120 の発現は、二名の独立した検者の検鏡により p120 labeling index（陽性癌細胞数/総癌細胞数×100）（%）として定量化し、症例背景因子、予後との相関について検討した。可能な症例では、術前の胸部レントゲン写真より Schwartz の方程式を用いて腫瘍倍加時間の算出を行い p120 labeling index との関連を検討した。症例の生存曲線および無病期間曲線は、Kaplan-Meier 法で作製し log rank test を用いて有意差を検定した。予後因子の多変量解析は Cox's proportional hazard model を用いて解析を行った。P value は<0.05 をもって統計学的有意とした。

## 【研究結果】

1) P120 labeling index は腺癌で  $35.2 \pm 15.1\%$ 、扁平上皮癌で  $67.8 \pm 17.6\%$  と扁平上皮癌で高値であり染色の強度も強い傾向を認めた。P120 の発現と術後病期を含めた臨床背景因子との相関を認めなかった。

2) 肺腺癌において p120 labeling index と術前胸部レントゲン写真上の DT は ( $r = -0.5945$ ,  $p = 0.0001$ ) で逆相関を認めた。

3) 肺腺癌 74 例において p120 labeling index を高値群 ( $\geq 35\%$ ) と低値群 ( $< 35\%$ ) の 2 群に分けて予後を Kaplan-Meier 法を用いて比較したところ、生存曲線 ( $p=0.001$ )、無病期間曲線 ( $p=0.002$ ) とともに高値群で有意に予後が不良であった。肺扁平上皮癌症例での検討では、予後との間に相関は認められなかった。

4) Cox's proportional hazard model を用いた予後因子の解析では、肺腺癌全例における肺癌再発死に対する Hazard ratio は p120 labeling index 高値群 ( $\geq 35\%$ ) において 4.785 ( $p=0.001$ ) と pT 因子、pN 因子より強い独立した因子であることが示された。

5) I 期腺癌 39 例の検討においても、p120 発現高値群 ( $\geq 35\%$ ) は生存期間 ( $p=0.04$ )、無病期間 ( $p=0.008$ ) とともに予後不良であった。また Cox's proportional hazard model を用いた予後因子の解析では、症例数の問題もありどの因子も有意ではなかったが p120 の hazard ratio は 4.775 ( $p=0.066$ ) と最も高かった。II 期と III 期を合わせた腺癌 35 例の解析においても p120 は独立した予後因子であることが示された。

以上の結果より、先の研究で、in vitro 系において肺癌細胞の増殖能と p120 の発現は相関するという結果を支持するように、in vivo においても p120 の発現は肺腺癌の増殖能と相関し、結果として予後因子となりうることが証明された。

## 審 査 結 果 の 要 旨

肺癌は癌死の第一原因となった。肺癌予後因子として従来多数の腫瘍関連遺伝子の異常やその遺伝子産物の異常が検討されている。本論文は、治癒切除された非小細胞肺癌 105 例（腺癌 74 例、扁平上皮癌 31 例）を対象として、癌細胞の増殖との関連が示唆される核小体蛋白 p120 に着目し、切除標本の免疫組織染色による labeling index を算定し、胸部 X 線写真上の腫瘍倍化時間を含めた臨床指標を加え、手術予後因子の可能性を検討したものである。p120 は腫瘍細胞で特徴的な核小体に対する抗体より分離された遺伝子で、酵母においてもそのホモログが増殖に関連することが知られ、臨床的には乳癌に対する予後検討が報告されている。肺癌における本研究の結果：

1) p120 labeling index は肺腺癌で  $35.2 \pm 15.1\%$ 、肺扁平上皮癌で  $67.8 \pm 17.6\%$  であった。肺扁平上皮癌ではその発現が顕著であり、しかも染色強度も強い傾向を認めた。しかし、肺扁平上皮癌では P120 の発現と術後病期を含めた臨床背景因子との相関を認めず、予後因子とはならなかった。

2) 肺腺癌において、p120 labeling index と術前胸部レントゲン写真上の doubling time は有意の逆相関を認めた ( $r = -0.5945$ ,  $p = 0.0001$ )。

3) 肺腺癌 74 例において p120 labeling index を高値群 ( $\geq 35\%$  : 36 例) と低値群 ( $< 35\%$  : 38 例) に分けて予後を Kaplan-Meier 法で比較したところ、生存曲線 ( $p = 0.001$ )、無病期間曲線 ( $p = 0.002$ ) とともに発現高値群で有意に予後が不良であった。

4) Cox's proportional hazard model を用いた予後因子の解析では、肺腺癌全例における肺癌再発死に対する hazard ratio が p120 labeling index が高値群 ( $\geq 35\%$ ) において 4.785 ( $p = 0.001$ ) と pT 因子、pN 因子より強い独立した因子であることが示された。

5) I 期腺癌 39 例の検討においても、p120 発現高値群 ( $\geq 35\%$ ) は生存期間 ( $p = 0.04$ )、無病期間 ( $p = 0.008$ ) とともに予後不良であった。また Cox's proportional hazard model を用いた予後因子の解析では、p120 の hazard ratio は 4.775 ( $p = 0.066$ ) と最も高かった。II 期と III 期を合わせた腺癌 35 例の解析においても p120 は独立した予後因子であった。

本研究は、肺癌細胞株における増殖能と p120 の発現が相関するという先行研究の結果を支持するものであり、臨床例において p120 の発現は肺腺癌の増殖能指標および予後因子となることが示された。本 p120 遺伝子の真の機能は未知であり、臨床検体における p120 発現を検討した研究は少ない。本研究において、p120 蛋白発現の肺腺癌における予後因子としての意義付けは、今後更に他臓器癌においてもその解析を進める必要を示唆するものであり、優れて学位に値する。